



① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

② Offenlegungsschrift
⑩ DE 195 40 456 A 1

⑤ Int. Cl.⁶:
G 01 N 33/483
G 01 N 21/41
G 01 N 21/21
G 01 N 1/28
A 61 M 5/168
A 61 B 5/14

② Aktenzeichen: 195 40 456.4
② Anmeldetag: 30. 10. 95
④ Offenlegungstag: 7. 5. 97

DE 195 40 456 A 1

⑦ Anmelder:
Buschmann, Johannes P., Dr., 81543 München, DE

⑦ Erfinder:
gleich Anmelder

⑤ Entgegenhaltungen:
DE 39 08 114 C1
US 53 37 747
US 51 68 325
US 48 90 620
US 47 04 029
EP 06 23 308 A1
EP 06 23 307 A1
EP 03 98 407 A1
WO 95 09 355 A1
WO 94 13 193 A1
WO 93 00 856 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ Verfahren und Vorrichtung zur Messung der Glukosekonzentration in einer Flüssigkeit

DE 195 40 456 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung sowie ein Verfahren zur Messung der Glukosekonzentration in einer Flüssigkeit, die zusätzlich mehrere andere relevante Bestandteile enthalten kann, sowie ein künstliches Pankreas, das eine derartige Vorrichtung umfaßt. Vor allem die Glukosekonzentration im Blut von Menschen und anderen Lebewesen hat aus medizinischer Sicht große Bedeutung, da dies die ausschlaggebende Meßgröße für Diabetiker ist.

Erhöhte Glukosekonzentrationen im Blut, welche über längere Zeit bestehen, können gravierende Schäden an den unterschiedlichsten Stellen im Körper anrichten. Ein wichtiges Angriffsziel der durch erhöhte Blutglukosekonzentrationen bedingten Schäden sind die Kapillargefäße. Schäden an ihnen können sich, z. B. in der Niere, mit nachfolgendem Nierenversagen manifestieren (Kimmelstiel-Wilson-Syndrom) oder an der Netzhaut bis hin zur Erblindung. Die Schädigung peripherer Nerven wird besonders häufig am Unterschenkel bzw. am Fuß beobachtet.

Neben diätetischen Maßnahmen liegt die Therapie von Diabetes mellitus hauptsächlich in parenteralen Insulingaben.

Insulin senkt den Blutglukosespiegel indem es die Glukoseaufnahme in die Zelle fördert, insbesondere in Fett- und Muskelzellen.

Aufgrund der Reziprozität der Wirkung, daß nämlich eine Steigerung der Insulinkonzentration zu einer Senkung der Glukosekonzentration führt, ist eine negative Rückkopplung, d. h. eine Phasenverschiebung um 180° gegeben, eine Voraussetzung für den Aufbau eines Reglers.

Insulin hat in der Blutbahn eine relativ kurze biologische Halbwertszeit von ca. 30 Minuten. Da aber sowohl die enzymatische Aufspaltung der Kohlenhydrate in Glukose als auch die Freisetzung aus dem Darm via Leber in die Blutbahn nach einer Mahlzeit einige Zeit in Anspruch nimmt, muß eine verzögerte Freisetzung des Insulins ins Blut ebenfalls langsam erfolgen. Um diese verzögerte Kinetik zu erzielen, ist entweder Insulin in kurzen Abständen intravenös zu spritzen, oder man macht sich den verzögernden Effekt der Subkutaninjektion zunutze, oder man benutzt sogenannte retardierte Formen.

Eine noch perfektere Form der Retardierung ist die sogenannte Insulinpumpe. Sie kann Insulin perfekt kontinuierlich infundieren. Die genaueste Verabreichung der Insulinpumpe erfolgt intravenös, weil hier die Kinetik der Applikation nahezu ausschließlich von der Pumpe bestimmt wird. Infundiert man subkutan, so addiert sich zur Pumpenkinetik noch die weniger genaue Subkutankinetik.

In der Praxis bewährt sich oft die Kombination von retardiertem und nicht retardiertem Insulin. Mit einem geeigneten Schema läßt sich die Mehrheit der Patienten ambulant akzeptabel einstellen, aber letztlich kann man mit der diskontinuierlichen Verabreichung durch einzelne Injektionen auf der Basis diskontinuierlicher, eine jeweilige Blutentnahme voraussetzender Blutzuckerbestimmungen, mehr oder weniger ausgeprägte Entgleisungen der Glukosekonzentration nicht wirklich verhindern.

Zwar haben seit der Erkenntnis, daß unsterile Subkutaninjektionen mit nur einem sehr geringen Infektionsrisiko verbunden sind, elegante und unauffällige Insulinspritzen in Form eines Füllfederhalters die Insulinthera-

pie derzeit zu einem relativ unproblematischen und unauffälligen Bestandteil des Lebens gemacht. Dennoch ist der Diabetiker, insbesondere der Typ I-Diabetiker, zeitlebens ein chronisch Kranker, der Rücksicht auf seine Erkrankung nehmen muß. So bleibt er in vielem, besonders hinsichtlich seiner Ernährung, ein Außenseiter — man denke nur an die vielen speziell für Diabetiker angebotenen Lebensmittel.

Um bei diesem Problem Abhilfe zu schaffen, ist es zunächst erforderlich, die Glukosekonzentration zu kennen.

Hierzu wurde im Stand der Technik eine Blutprobe von den Patienten entnommen und die Glukosekonzentration in vitro im wesentlichen durch chemische, insbesondere enzymatische Reaktionen bestimmt.

Da Blutproben jedoch immer nur einen kurzen zeitlichen Ausschnitt erfassen, sind Verfahren zur Messung der Blutglukosekonzentration in vivo prinzipiell besser geeignet.

In der Vergangenheit wurden hierzu beispielsweise Biosensoren entwickelt, welche das Enzym Glukoseoxidase, immobilisiert auf dem Gate eines Feldeffekttransistors, enthielten und durch Oxidation der Glukose ein der Glukosekonzentration entsprechendes elektrisches Signal erzeugten, welches dann mit der Glukosekonzentration korreliert wurde.

Nachteilig an derartigen Biosensorsystemen ist jedoch, daß sie nur eine begrenzte Haltbarkeit und Funktionstüchtigkeit von mehreren Stunden bis mehreren Tagen aufweisen. Der Grund hierfür liegt darin, daß einerseits häufig die enzymatische Struktur durch Immobilisierung derart verändert wird, daß das Enzym nicht mehr mit dem in vivo-Enzym identisch ist, und Alterungen des immobilisierten Enzyms auftreten, welche nach relativ kurzer Zeit zum Totalverlust der Glukoseoxidationsfähigkeit führen.

Darüber hinaus werden auch die immobilisierten Enzyme, sofern sie in Kontakt mit Proteasen kommen, von diesen abgebaut und somit zerstört. Dies kann zwar weitgehend durch Verwendung von Membranen, welche den Biosensor umhüllen, verhindert werden, jedoch findet häufig eine hydrolytische Spaltung des immobilisierten Enzymes statt, wobei sich keine Proteasen innerhalb des Meßraumes nachweisen lassen.

Wenn also beispielsweise eine Insulinpumpe tatsächlich in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration geregelt werden soll, so scheiden diese Biosensoren aus, da sie nicht für einen Langzeiteinsatz, etwa für Dauerimplantate, geeignet sind.

Eine interessante in-vitro-Meßtechnik für die Bestimmung der Blutglukose beschreibt die US-PS 5 168 325, in der eine Blutprobe, welche zunächst filtriert wird zur Entfernung sämtlicher Komponenten, die ein bestimmtes Gewicht überschreiten, wobei insbesondere Zellen und Proteine mit einem Molekulargewicht über 1000 Dalton aus der Blutprobe entfernt werden.

Diese Probe wird dann in eine erste Zelle eingefüllt. Ein Lichtstrahl wird dann in zwei Strahlen mittels eines Strahlteilers geteilt. Die beiden Strahlen wandern entlang eines im wesentlichen parallelen Pfades. Ein Pfad enthält eine Zelle mit einer bekannten optischen Pfadlänge und einem zusätzlichen Kompensator. Der andere Pfad weist eine Zelle auf, die die zu testende Blutprobe enthält. Die beiden Lichtstrahlen werden nach Durchgang durch die Zellen mittels eines Spiegels überlagert und ein Interferenzmuster wird durch einen Detektor erfaßt. Aus dem Interferenzmuster kann der Brechungsindex der Blutprobe berechnet werden. Der Brechungs-

index wird dann in eine spezifische Glukosekonzentration umgewandelt.

Eine derartige Anordnung ist jedoch bereits aufgrund der Größe und des spezifischen kohärenten Lichtes sowie des optischen Aufwandes und insbesondere wegen der Größe der gesamten Vorrichtung nicht geeignet.

Darüber hinaus offenbart die EP-A-0 398 407 eine Vorrichtung zur Messung des Brechungsindex einer Flüssigkeit unter in-vitro-Bedingungen, bei welcher eine Vorrichtung verwendet wird, die einen Stab aufweist, welcher mit einer Lichtquelle ausgestattet ist, die in den Stab hineinleuchtet und darüber hinaus einen Lichtdetektor aufweist. Derjenige Teil des Stabes, welcher in die Flüssigkeit eingetaucht wird, ist teilweise von einem Gehäuse umgeben, welches eine Totalreflexion von Licht erlaubt, wogegen die andere Seite des Stabteils nicht von dem Gehäuse umgeben ist, so daß gebrochenes Licht abhängig vom Brechungsindex in die Flüssigkeit eintreten kann. Insbesondere besteht eine Schicht, welche in einer transparenten Röhre eingeschlossen ist, aus einem Medium, welches einen kleineren Brechungsindex als der Stab aufweist, insbesondere aus Gas oder Vakuum. Besonders bevorzugt wird in diesem Stand der Technik eine Quarzröhre verwendet.

Wenn die Dichte der Flüssigkeit relativ klein ist, wird der Brechungsindex der Flüssigkeit ebenfalls relativ klein sein, was zu einem kleinen kritischen Winkel führt so daß eine relativ große Menge an reflektiertem Licht auftritt und eine nur geringe Brechung. Somit fällt ein nicht unerheblicher Teil des Lichtes, welches nach Reflexion an dem unteren Ende des Sensors des Standes der Technik gebrochen wird, auf den Detektor. Die Größenordnung des von dem Detektor erzeugten elektrischen Signals ist ein Maß für den Brechungsindex und demzufolge für die Dichte der Flüssigkeit.

Da dieser Sensor im wesentlichen jedoch dafür ausgelegt ist, die Dichte bzw. Konzentration von aggressiven Flüssigkeiten, wie beispielsweise Schwefelsäure in einer Batterie, zu messen sowie aufgrund seiner Bauweise, liegt ein Hauptproblem dieses Sensorsystems darin begründet, daß es vollständig unspezifisch arbeitet, und sämtliche Parameter, die für einen erhöhten Brechungsindex verantwortlich sind, werden in die Messung mit eingehen. Eine Glukosebestimmung mittels eines derartigen Sensors, z. B. in der extrem proteinhaltigen Umgebung von Blut, ist somit von vornherein zum Scheitern verurteilt.

Eine praktikable Möglichkeit, Glukose tatsächlich in vivo mittels einer implantierbaren Vorrichtung zu messen, wird in der US-PS-5 337 747 offenbart. Die implantierbare Vorrichtung gemäß diesem Stand der Technik umfaßt zwei Meßkammern, von denen jede eine innere Meßkammer umfaßt, welche von ihrer Umgebung durch eine glukoseimpermeable Membran für die erste Meßkammer und durch eine glukosepermeable Membran getrennt ist, welche undurchlässig für Moleküle größer als Glukose ist, für die zweite Meßkammer. Jede der Meßkammern weist einen Drucksensor zur Messung des osmotischen Drucks innerhalb der beiden Meßkammern auf. Dieser Druckwert wird dann einer Elektronik zugeführt, welche den Druckwert somit nach außen abgibt und nach Kalibrierung den osmotischen Druck innerhalb der beiden Kammern mit der Glukosekonzentration korreliert.

Ein Nachteil gemäß der implantierbaren Vorrichtung gemäß der US-PS-5 337 747 liegt jedoch einerseits darin begründet, daß eine derartige Vorrichtung schwierig in der Herstellung ist und darüber hinaus der osmotische

Druck von so vielen Komponenten beeinflußbar ist, so daß nur eine sehr ungenaue Erfassung der Glukosekonzentration im Blut erfolgen kann.

Ausgehend von diesem Stand der Technik ist es daher die Aufgabe, ein Verfahren sowie eine Vorrichtung zur Messung der Glukosekonzentration in Flüssigkeiten, wie etwa menschlichem Blut, zu schaffen, die auch mehrere andere meßtechnisch relevante Bestandteile enthalten können, sowie ein mit dieser Vorrichtung arbeitendes künstliches Pankreas, welches auch implantierbar ist.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Glukosebestimmung für in-vitro-Anwendung zu schaffen, um auf schnellstem und kostengünstigstem Weg Laboruntersuchungen zur Glukosekonzentration durchführen zu können.

Die verfahrenstechnische Lösung erfolgt durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 1, und vorteilhafte Vorgehensweisen ergeben sich aus den Unteransprüchen 2 bis 11.

Eine Vorrichtung gemäß der genannten Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 12 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen eines solchen Sensors sind in den Ansprüchen 13 bis 19 gekennzeichnet.

Eine Anwendung einer derartigen Vorrichtung ist ein künstliches Pankreas gemäß den Ansprüchen 20 bis 23.

Zur Bestimmung der Glukosekonzentration wird ein physikalischer Parameter der zu untersuchenden Flüssigkeit ermittelt, dessen Wert auch von anderen in der Flüssigkeit enthaltenen, relevanten Bestandteilen beeinflußt wird. Der Glukosesensor auf der Basis eines physikalischen Parameters ist also sensitiv, kann aber per se unspezifisch sein. Um dennoch den allein durch den Glukosegehalt der Flüssigkeit bewirkten Wert dieses physikalischen Parameters zu ermitteln, und aus diesem Wert den Rückschluß auf die Glukosekonzentration in der Meßflüssigkeit zu ermöglichen, wird die Flüssigkeit wenigstens einem Ausschlußverfahren bei oder vor der Messung des physikalischen Parameters unterzogen. Durch das Ausschlußverfahren werden gezielt Bestandteile der Flüssigkeit in Abhängigkeit von einem oder mehreren physikalischen Parametern dieser Bestandteile, etwa ihrem Molekulargewicht, oder ihrer Größe, meßtechnisch eliminiert. Der Sensor wird nach Anwendung des Ausschlußverfahrens also einer reduzierten Flüssigkeit ausgesetzt, die im Vergleich zur ursprünglichen Körperflüssigkeit bestimmte relevante Bestandteile nicht mehr oder nicht mehr in meßtechnisch relevanter Form enthält. Zur Erzielung der Spezifität bei der Vielzahl der Substanzen im Blutplasma werden gegebenenfalls mehrere Sensoren kombiniert, die entweder den gleichen physikalischen Parameter jedoch verschiedene Ausschlußverfahren anwenden oder verschiedene physikalische Parameter ganz oder teilweise ohne, mit gleichen oder verschiedenen Ausschlußverfahren. Durch geeignete Wahl der physikalischen Parameter und gegebenenfalls der Ausschlußverfahren kann ein physiologisch ausreichendes Maß an Spezifität erreicht werden.

Ein besonders vorteilhaftes Verfahren besteht darin, das Ausschlußverfahren z. B. am Molekulargewicht der Bestandteile der Flüssigkeit zu orientieren. Damit ist es möglich, z. B. mittels bekannter Membranen wie etwa Dialyseschläuchen, die für unterschiedliche Ausschlußmolekularmassen verfügbar sind, für eine erste Messung aus der Flüssigkeit alle Bestandteile, die größer als ein Glukosemolekül sind, insbesondere Proteine, hier

wieder besonders das Serum-Albumin, oder auch ganze Zellen oder Zellfragmente auszusondern. Für diese reduzierte Flüssigkeit wird dann ein relevanter physikalischer Parameter, etwa ein optischer Parameter, bestimmt.

Mit einer zweiten Messung wird eine wiederum reduzierte Flüssigkeit untersucht, die aus der Ausgangsflüssigkeit durch ein zweites Ausschlußverfahren gewonnen wird. Bei diesem zweiten Ausschlußverfahren werden beispielsweise alle Bestandteile der Flüssigkeit zurückgehalten, die mindestens so groß sind wie ein Glukosemolekül. Die zu untersuchende, zweite reduzierte Flüssigkeit enthält somit nur die Bestandteile, die kleiner als ein Glukosemolekül sind.

Der bei der zweiten Messung bestimmte, in der Regel gleiche physikalische (etwa optische) Parameter, wird mit dem bei der ersten Messung ermittelten physikalischen Parameter in Relation gesetzt. Die Differenz der beiden Meßwerte ermöglicht eine physiologisch relevante Aussage über den Glukosegehalt in der untersuchten Flüssigkeit.

Für das beschriebene Verfahren kann hinsichtlich des Ausschlußverfahrens durch Membranen das Molekulargewicht der Bestandteile mit deren Größe faktisch gleichgesetzt werden. Denkbar sind jedoch auch vollständig anders funktionierende Ausschlußverfahren als Filterungsverfahren mittels Membranen. Insbesondere muß bei den beiden Messungen, deren Ergebnisse in Relation zueinander gesetzt werden, nicht ein übereinstimmend funktionierendes Ausschlußverfahren gewählt werden. Es kann also beim ersten Ausschlußverfahren durchaus mittels Membranen gefiltert werden, und beim zweiten Ausschlußverfahren ein vollständig anderes Verfahren, etwa auch ein chemisches Verfahren, verwendet werden.

Der Vorteil einer Filterung mittels Membranen liegt jedoch darin, daß ein solcher Vorgang auch in vivo ohne Energiezufuhr nach dem Prinzip der Osmose eine Trennung der Bestandteile der Flüssigkeit ermöglicht.

Der für die Messung herangezogene physikalische Parameter kann z. B. die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Longitudinalwellen im Meßmedium sein. Auch die direkte Absorption elektromagnetischer Strahlung, z. B. im Infrarotbereich könnte, als ein unspezifischer physikalischer Parameter verwendet werden. Beispielshaft sollen im folgenden zwei optische Parameter beschrieben werden, insbesondere der Brechungsindex der zu messenden Flüssigkeit sowie die "optische Drehung", das ist die Fähigkeit der Lösung einer organischen Substanz mit asymmetrischem Kohlenstoffatom, wie Glukose, die Ebene des polarisierten Lichts zu drehen.

So weisen wäßrige Glukoselösungen, wie beispielsweise Blut, eine starke Beeinflussung des Brechungsindex auf. Diese Art der Glukosebestimmung ist auch bevorzugt, da sich die Bestimmung des Brechungsindex nach Ausschluß von Proteinen und Zellen und nach Berücksichtigung der Temperaturabhängigkeit als hochsensitiver und hochkorrelierter Parameter zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration erweist und besonders gut miniaturisierbar ist, so daß sich der erfindungsgemäße Glukosesensor hervorragend eignet, um ein künstliches Pankreas damit aufzubauen. Die Spezifität ist auch ohne Kombination mit einem weiteren physikalischen Parameter und/oder einem weiteren Ausschlußverfahren bereits gut.

Des weiteren weisen wäßrige Glukoselösungen eine starke, konzentrationsabhängige optische Drehung auf. Zwischen Polarisator und Analysator muß die zu analy-

sierende Probenlösung zu liegen kommen. Es lassen sich mit entsprechendem Aufwand, z. B. Schwingungen um ein Maximum der Lichtintensität, mittels eines Faradaymodulators, extrem empfindliche Systeme aufbauen.

Eine wichtige Grundlage zur Bestimmung des Brechungsindex in dem erfindungsgemäßen Glukosesensor ist das Abbe'sche Prinzip. Bei dem im vorliegenden Glukosesensor verwendeten Prinzip wird ein Strahlengang an einer Grenzfläche gebrochen, die mindestens auf einer Seite die zu untersuchende Flüssigkeit, insbesondere Blutplasma, aufweist. Der Brechwinkel für einen definierten Lichtstrahlengang ist dann definiert durch die beiden Brechungsindizes der Flüssigkeit, insbesondere der glukosehaltigen Blutprobe, welche in vivo und im Sensor selbst vorliegt, und dem Material des Körpers, der diese Grenzfläche aufweist, etwa dem Glas des Lichtleiters. Bestimmt man die Lichtintensität, z. B. auf wenigstens einer Seite der Grenzfläche, mit Hilfe eines Detektors, so zeigt eine Seite einen Anstieg oder Abfall. Alternativ läßt sich für einen Lichtstrahl aus einer perfekt punktförmigen Lichtquelle ein Punkt definieren, der die Trennung zwischen transmittierten und reflektierten Strahlen angibt. Dieser Punkt verändert je nach Brechungsindex der Flüssigkeit seine Lage. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß die Wirkung einer Substanz in Lösung auf den Brechungsindex in erster Linie von der molaren Konzentration abhängt, d. h. eine im Blut gelöste Substanz wird desto mehr zur Veränderung des Brechungsindex des Blutes/Plasmas beitragen, je höher ihre molare Konzentration ist.

Eine klare Trennung zwischen dem Bereich, in dem auftreffende Strahlen die Grenzfläche durchlaufen, und dem Bereich, in dem sie von der Grenzfläche reflektiert werden, ist dann nicht gegeben, wenn optisch rauhe, also diffus streuende Grenzflächen erzeugt werden. Auch in diesem Fall kann jedoch auf der einen Seite der Grenzfläche die Menge des von der Grenzfläche her eintreffenden Lichtes von einem Detektor erfaßt werden.

Der Vorteil des Glukosesensors liegt u. a. darin, daß über die Wahl des Winkels zwischen optischer Achse und der Grenzfläche Feinststeuerungen der Brechungsindexmessung vorgenommen werden können, und der Sensor bzw. seine max. Sensitivität exakt auf beispielsweise Blut als Flüssigkeit abgestimmt werden kann.

Der Vorteil eines Glukosesensors mit einem Strahlteiler liegt darin, daß einerseits nur eine Lichtquelle erforderlich ist, was insbesondere bei implantierbaren Sensoren aus energetischen Gründen von Vorteil ist, und andererseits hierdurch konstante Intensitätsverhältnisse in beiden Meßzweigen gewährleistet sind.

Der Glukosesensor gemäß Anspruch 5 hat den Vorteil, daß durch Wahl der Ausschlußmolekularmasse von ca. 200 bis 1200 für die für Glukose durchlässige Membran eine optimale Anpassung an physiologische Gegebenheiten erfolgen kann, oder gegebenenfalls der Sensor auch zur Glukosemessung in nichtphysiologischen Flüssigkeiten verwendet und angepaßt werden kann.

Als besonders vorteilhaft für die Zwecke der vorliegenden Erfindung hat sich herausgestellt, daß eine Ausschlußmolekularmasse von 200 bis 1200, insbesondere von 200 bis 500 g/Mol, für das erste Ausschlußverfahren, und von 50 bis 200, insbesondere von 100 g/Mol für das zweite Ausschlußverfahren, zu reproduzierbaren und langzeitstabilen Meßergebnissen der Glukosekonzentration führt.

Aufgrund der Umwandlung des optischen Parameters in ein elektrisches Signal werden aufwendige optische Verfahren, wie beispielsweise Interferenzmuster

oder dergleichen, vermieden und somit ist der Glukosesensor einerseits einfach aufgebaut und andererseits ist das Signal besonders leicht, etwa mittels eines Mikroprozessors auszuwerten und kann als Regelgröße, beispielsweise für ein künstliches Pankreas verwendet werden.

Ein Glukosesensor, welcher in höhere Lebewesen implantierbar ist, hat ferner den Vorteil, daß hiermit einerseits in diagnostischer Hinsicht Diabetes-Patienten kontinuierlich langzeitüberwacht werden können, und andererseits der Glukosesensor als Teil eines künstlichen Pankreas verwendet werden kann.

Um ein künstliches Pankreas aufzubauen, wird der erfindungsgemäße Glukosesensor mit einem Insulinreservoir und einer Insulinabgabeeinrichtung und einem Mikroprozessor als Regler gekoppelt, wobei der Glukosesensor quasi kontinuierlich die Glukosekonzentration im Blut ermittelt und die Insulinabgabeeinrichtung dazu veranlaßt, aus einem Insulinreservoir bedarfsgerecht, d. h. in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration, Insulin abzugeben.

Insbesondere wird bei hoher festgestellter Glukosekonzentration nicht sofort die gesamte prospektiv notwendige, hohe Insulinmenge abgegeben, sondern es erfolgen in zeitlichem Abstand mehrere geringe Insulinabgaben. Dazwischen kann das Resultat der erfolgten Insulinabgabe, die sich neu einstellende Blutglukosekonzentration, überprüft werden, um ein Umschwenken einer hohen Glukosekonzentration ins Gegenteil zu vermeiden.

Dabei kann das künstliche Pankreas voll implantiert sein oder es kann extern am Patienten angeordnet sein, wobei der Glukosesensor beispielsweise in einem Gefäß des Patienten liegt, während die Insulinabgabe subkutan erfolgen kann.

Gemäß der vorliegenden Erfindung umfaßt das künstliche Pankreas einen langzeitstabilen erfindungsgemäßen Glukosesensor, der die Information der Blutglukosekonzentration und ihre Dynamik, also den zeitlichen Verlauf, quasi kontinuierlich bestimmt und an einen Regler weitergibt. Infolge der kontinuierlichen Glukosemessung im Blut sind sowohl Hypoglykämien als auch Hyperglykämien als auch die Erfolgssituation (auf optimale Werte zurückgefahrte Glukosekonzentration) simultan verfügbar. Wie beim normalen physiologischen endokrinen Pankreas ist jede beliebige Glukosezufuhr durch die adäquate Insulinantwort vollständig, d. h. komplett innerhalb physiologischer Werte ausregelbar.

Der Mikroprozessor des künstlichen Pankreas führt im Zusammenspiel mit einer komplexen Software einige Sicherheitsprüfungen durch und prüft die Plausibilität der gemessenen Werte im Vergleich zu Vorwerten, um Ausnahmesituationen zu erkennen, und bestimmt schließlich die abzugebende Insulinmenge. Größere Mengen Insulin, wie sie im Reservoir des künstlichen Pankreas vorliegen, stellen naturgemäß ein potentielles Gefahrenmoment dar. Es muß somit zuverlässig sichergestellt werden, daß ein wie auch immer gearteter Störfall versehentlich eine Überdosis Insulin appliziert. Mögliche Vorkehrungen bestehen in Plausibilitätsprüfungen: Liegt eine errechnete Dosis deutlich über den zuvor applizierten Mengen, so läuft ein Sicherheitsprogramm an, das beispielsweise eine Selbstprüfung auslöst oder nach außen eine Warnung abgibt bzw. eine Anfrage, ob eine so hohe Dosis möglich ist und ähnliches. Eine weitere Sicherheitsmaßnahme ist die Dosisfraktionierung: Anstatt die gesamte errechnete Dosis auf einmal

zu applizieren, wird nur ein Bruchteil appliziert und die Wirkung auf die Glukosekonzentration vom Gerät verfolgt. Liegt sie im erwarteten Umfang so ist eine intermittierende Störung weniger wahrscheinlich.

Der Pumpenteil des künstlichen Pankreas gibt die entsprechende Menge Insulin, idealerweise Humaninsulin, aus einem Insulinreservoir frei und pumpt sie über einen dünnen, z. B. zentralvenös oder subkutan liegenden Katheter in die Blutbahn.

Das komplette, implantierbare künstliche Pankreas kann besonders klein ausgestaltet werden. Der Glukosesensor und der Insulinabgabekatheter sind aus einem hochelastischen inerten biokompatiblen Material, ähnlich einer Herzschrittmachersonde, an einer Stelle im Körper liegend, an der die Aktualität der Meßwerte ausreichend gesichert ist, bzw. die Insulinzufuhr mit einer sinnvollen, die Regelung nicht ungünstig beeinträchtigenden Kinetik ablaufen kann.

Das implantierbare künstliche Pankreas benötigt über längere Zeiträume hinweg größere Insulinmengen. Um nicht ständig im- und explantieren zu müssen, läßt sich sein Reservoir vorteilhaft von außen durch eine transkutane Injektion füllen. Das Insulinreservoir hat hierzu eine flexible, nach Einstichen sich selbst schließende Membran mit einem Metallboden, der dafür sorgt, daß ein orientierender Anschlag für die vordringende Nadel gegeben ist und daß keine Komponenten des künstlichen Pankreas durch die Nadelspitze beschädigt werden.

Hinsichtlich des Energieverbrauchs werden sämtliche Mittel ausgeschöpft, um den Energieverbrauch des künstlichen Pankreas so gering wie möglich zu halten, jedoch wird in der Regel besonders wegen der Pumpleistung eine externe Energiezufuhr bzw. Aufladung nötig sein, beispielsweise durch transkutane magnetische Induktion zum Aufladen eines im implantierten künstlichen Pankreas enthaltenen hochwertigen Akkus.

Weitere physikalische Parameter, die anstelle der optischen Parameter wie Brechungsindex oder optische Drehung verwendet werden könnten, wären beispielsweise die Leitfähigkeit der analog durch erstes oder zweites Ausschlußverfahren reduzierten Flüssigkeit. Die Leitfähigkeit wird durch alle Ionen (Elektrolyte) beeinflusst. Bei der Verwendung der optischen Drehung als optischen Parameter läßt sich zusätzlich die Tatsache nutzen, daß die optische Drehung der Fruktose derjenigen der Glukose gerade entgegengesetzt ist, so daß damit die Fruktosekonzentration zugänglich wird, obwohl sich die beiden Zucker ansonsten mit ihrem exakt gleichem Molekulargewicht in ihren physikalischen Eigenschaften sehr ähneln.

Eine Ausführungsform gemäß der Erfindung ist im folgenden beispielhaft anhand der Figuren näher beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 Schema des Verfahrens zur Bestimmung der Glukosekonzentration in der Flüssigkeit 1,

Fig. 2 Prinzipdarstellung eines Sensors auf der Basis des physikalischen Parameters: Brechungsindex

Fig. 3 und 4 alternative Bauformen für Sensoren auf der Basis des physikalischen Parameters: Brechungsindex.

Fig. 1 zeigt die Vorgehensweise zur Bestimmung der Glukosekonzentration. Die Reduzierte Flüssigkeit, wie z. B. Blutplasma, deren Glukosekonzentration bestimmt werden soll, enthält neben Glukose eine Vielzahl anderer Substanzen und zelluläre Bestandteile in sehr unterschiedlichen Konzentrationen. In der Meßflüssigkeit liegt mindestens ein Sensor unter Verwendung minde-

stens eines physikalischen Meßprinzips so, daß mindestens ein Ausschlußverfahren zur Anwendung kommt. Je nach dem verwendeten physikalischen Parameter und dem verwendeten Ausschlußverfahren können verschiedene Substanzgruppen erfaßt bzw. ausgeschlossen werden. In Fig. 1 wird mit Hilfe eines ersten Ausschlußverfahrens (z. B. Dialyseschlauch) eine erste reduzierte Meßflüssigkeit 5 erzeugt, mit der der Sensor 1 z. B. ein Brechungsindexsensor in Kontakt ist. Der Sensor 1 detektiert somit Glukose, jedoch auch andere Substanzen, entsprechend dem Ausschlußverfahren (in diesem Beispiel Substanzen mit einem Molekulargewicht kleiner als 200 entsprechend der Ausschlußgrenze der Dialyseschlauches (molecular weight cut-off = MWCO von 200). Ein zweiter Sensor 2, z. B. ein Leitfähigkeitssensor, befindet sich in einer zweiten reduzierten Flüssigkeit 6, die durch Anwendung eines zweiten Ausschlußverfahrens, z. B. ein Dialyseschlauch mit einer molekularen Ausschlußgrenze von nunmehr 100 (molecular weight cut-off = MWCO von 100) erzeugt wird. Er detektiert im Wesentlichen Salze, die teilweise oder vollständig dissoziieren. Damit kann die Konzentration von Ionen, wie z. B. Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphat, usw. insgesamt quantifiziert werden. Beide Ausschlußverfahren schließen Proteine und Zellen, sowie große Kohlenhydrate aus und verhindern damit, daß sie bei Sensor 1 oder Sensor 2 ein Störsignal hervorrufen. Ein Komparator korrigiert die von den Salzen am Sensor 1, dem eigentlichen Glukosesensor, hervorgerufene Störwirkung. Da sowohl der Leitfähigkeitssensor als auch der Brechungsindexsensor stark temperaturabhängig sind, bedarf es einer Temperaturkompensation der Signale beider Sensoren. Nach der Temperaturkompensation sowie der Relativierung des Signals von Sensor 1 mittels des Signals von Sensor 2 liegt ein bereinigter Wert vor, der nun eine Funktion der Glukosekonzentration ist. Aus diesem Wert kann mit Hilfe einer Kalibrationskurve auf die Glukosekonzentration in der Ausgangsflüssigkeit geschlossen werden.

Fig. 2 zeigt eine schematische Darstellung eines Sensors, wie er zur Bestimmung des Brechungsindex und/oder der optischen Dichte einer Meßflüssigkeit, also der ersten reduzierten Flüssigkeit 5 oder der zweiten reduzierten Flüssigkeit 6, verwendet werden kann. Unter Umständen ist für beide Messungen sogar ein und derselbe Sensor einsetzbar.

Wie Fig. 2 zeigt, umfaßt der Sensor einen Körper 1, z. B. aus Glas, in den eine Lichtquelle 12 (z. B. eine LED) einen divergenten Lichtstrahl einspeist. Der Glasstab 1 ist von einer absorbierenden Beschichtung 4 umgeben. So kann Totalreflexion verhindert werden, die zu unerwünschten Strahlrichtungen führen würde. Das Licht trifft auf eine vorzugsweise schräge Grenzfläche 2 auf, an die die reduzierte Flüssigkeit 5 oder die reduzierte Flüssigkeit 6 nach Anwendung des Ausschlußverfahrens 13 herantreten kann. Entsprechend dem Übergang von einem optischen Medium in ein anderes, von $n(\text{Glas})$ in $n(\text{Meßflüssigkeit})$, wird das Licht in Abhängigkeit vom Einfallswinkel auf die Grenzfläche 2 entweder totalreflektiert, d. h. nach unten auf den Detektor 3 fallen (z. B. eine Fotodiode), oder in den Raum der Meßflüssigkeit gebrochen, in dem alternativ ein Detektor 3a angebracht sein kann. Bei gegebenem Brechungsindex des Glases: $n(\text{Glas})$, sowie bei gegebenem Winkel der Grenzfläche 2 existiert auf der Grenzfläche 2 ein Punkt bzw. eine Linie, die das total reflektierte Licht und das durch die Grenzfläche 2 hindurch gebrochene Licht trennt. Dieser Punkt (Linie) verschiebt sich mit Ände-

rung des Brechungsindex der Meßflüssigkeit und damit mit veränderlicher Glukosekonzentration. Entsprechend verändert sich die Intensität auf dem Detektor 3 bzw. dem Detektor 3a. Damit ist der Fotostrom am Detektor 3 bzw. 3a ein Maß für den Brechungsindex der Meßflüssigkeit (bei bekannter Temperatur). Durch Optimierung des Winkels der Grenzfläche 2 läßt sich eine hohe Sensitivität des Brechungsindexsensors einstellen, d. h. der Wirkungsgrad des Sensors kann sehr gut auf die Brechungsindex-Verhältnisse der Flüssigkeit eingestellt werden.

Fig. 3 zeigt ein weiteres Meßprinzip zur Bestimmung des Brechungsindex einer reduzierten Flüssigkeit 5/6 in drei Varianten, die vereinfachend sequentiell dargestellt sind. Ein Glasstab 1 weist eine optische Unterbrechung auf, entweder mit den Grenzflächen 2a nach 2b, 2c nach 2d oder 2e nach 2f, an die die reduzierte Flüssigkeit 5/6 bzw. die reduzierte Flüssigkeit 5 oder die reduzierte Flüssigkeit 6 herangeführt wird. Der Außenrand 7 des Glasstabs 1 kann entweder als absorbierende Schicht ausgeführt werden, die Totalreflexion verhindert, oder als Cladding, so daß der Glasstab 1 zum Lichtleiter wird; letzteres ist zu bevorzugen, da es zu höherer Lichtausbeutung führt, wenn auch die reflektierten Lichtanteile zur Messung herangezogen werden können. Mindestens eine der beiden relevanten Grenzflächen des Glasstabs 1, entweder die Eintrittsfläche 2a, 2c, 2e und/oder die Austrittsfläche 2b, 2d und 2f, sind dabei optisch raue Flächen, so daß das Licht beim Hindurchtreten durch diese Flächen gestreut wird, d. h. statistisch alle Richtungen im Raum einnimmt. Nur ein bestimmter Anteil des Lichtes wird also auf dem Detektor 3 auftreffen. An der streuenden Grenzfläche tritt also Streuung auf die desto stärker ist, je größer der Unterschied der Brechungsindizes ist. Je mehr sich der Brechungsindex der dem der reduzierten Flüssigkeit 5 oder 6 dem des Glases 1 annähert, desto geringer ist die Brechung und desto kleiner die Wahrscheinlichkeit für Totalreflexion an den winzigen Grenzflächen. Für den Grenzfall, daß die Brechungsindizes genau gleich sind, wird das Licht ungehindert die reduzierte Flüssigkeit 5 oder 6 durchdringen, so als wäre die Grenzfläche nicht vorhanden, unabhängig davon ob sie streut oder nicht. Der Detektor 3 auf der anderen Seite des Spaltes erhält natürlich desto mehr Licht, je weniger an den Grenzflächen 2a bis 2f herausgebeugt wurde. Wiederum ist also die Lichtintensität und damit der Fotostrom am Detektor 3 eine Funktion des Brechungsindex der Reduzierten Flüssigkeit 5/6.

Die in Fig. 2 und Fig. 3 beschriebenen Sensorprinzipien sind nur einige wenige vorteilhafte zur Bestimmung des Brechungsindex in der Meßflüssigkeit. Sie lassen sich sehr gut miniaturisieren zum Aufbau eines implantierbaren Glukosesensors.

Fig. 4 zeigt ein weiteres Prinzip zur Messung des Brechungsindex in der Meßflüssigkeit. Eine hohle Glaslinse 8 ist z. B. mit der reduzierten Flüssigkeit 5 oder 6 angefüllt bzw. von ihr durchflossen. Die Brechkraft der Linse, und damit die Lage des Brennpunktes 9, bzw. 10, hängt vom Brechungsindex der Meßflüssigkeit ab. Mit zunehmender Brechkraft wandert der Brennpunkt 9 auf die Linse zu; damit kann die Blende 11 einen größeren Teil des Lichtes abschatten, was den Fotostrom des Detektors 3 verringert. Das Maximum der Lichtintensität wird dann erreicht, wenn der Brennpunkt 10 in der Ebene der Blende 11 liegt. In diesem Bereich ist auch die Empfindlichkeit des Meßsystems am größten.

Bezugszeichenliste

- 1 optisch transparenter Körper, z. B. Glasstab
- 2 Grenzfläche zwischen dem optisch transparenten Körper und der reduzierten Flüssigkeit oder
- 2a, 2c, 2e Grenzfläche, speziell Eintrittsgrenzfläche
- 2b, 2d, 2f Grenzfläche, speziell Austrittsgrenzfläche 5
- 3 Detektor, z. B. Fotodiode
- 3a alternativer Detektor, z. B. Fotodiode
- 4 Begrenzungsflächen des optisch transparenten Körpers mit möglichst geringer Reflexion
- 5 erste reduzierte Flüssigkeit 10
- 6 zweite reduzierte Flüssigkeit
- 7 Begrenzungsflächen des optisch transparenten Körpers mit geringer oder hoher Reflexion
- 8 hohle Linse
- 9 Brennpunkt 15
- 10 Brennpunkt beim Maximum der Intensität
- 11 Blende
- 12 Lichtquelle, z. B. LED
- 13 Ausschluß, Vorrichtung, die das Ausschlußverfahren auf die Meßflüssigkeit anwendet, so daß eine reduzierte Flüssigkeit (5) oder (6) erhalten wird 20

Patentansprüche

1. Verfahren zur Messung der Glukosekonzentration in einer Flüssigkeit, die zusätzlich mehrere andere relevante Bestandteile enthalten kann, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) zur Bestimmung der Glukosekonzentration ein erster Sensor auf der Basis eines physikalischen Parameters zur Anwendung kommt, wobei außer Glukose auch andere relevante Bestandteile der Flüssigkeit diesen Parameter beeinflussen können und
 - b) eine ausreichende Spezifität für Glukose des primär unspezifischen, ersten Sensors hergestellt wird allein oder in Kombination durch
 - α) die Anwendung wenigstens eines weiteren Sensors auf der Basis eines physikalischen Parameters, wobei der physikalische Parameter mit dem physikalischen Parameter des ersten Sensors identisch sein kann
 - β) die Anwendung wenigstens eines Ausschlußverfahrens auf die Meßflüssigkeit, die auf den ersten Sensor oder einen weiteren Sensor einwirkt, so daß die Konzentration der Glukose selbst oder die Konzentration eventuell vorhandener anderer relevanter Bestandteile der Meßflüssigkeit bei der Messung des physikalischen Parameters verändert ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Beeinflussung des physikalischen Parameters durch die bei der ersten Messung vorhandenen anderen Bestandteile der Flüssigkeit durch mindestens eine zweite Messung eines physikalischen Parameters der Flüssigkeit, aus der gegenüber der ersten Messung z. B. die Glukose und/oder relevante Bestandteile entfernt wurde, bestimmt wird, und durch Vergleich der Werte des physikalischen Parameters der ersten und der zweiten Messung die Glukosekonzentration ermittelt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem physikalischen Parameter um den Brechungsindex der Flüssigkeit handelt. 65

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem physikalischen Parameter um die Fähigkeit der Flüssigkeit handelt, die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bei der ersten und bei der zweiten Messung der gleiche physikalische Parameter gemessen und die Werte für die Umrechnung in eine Glukosekonzentration in geeigneter Weise in Relation zueinander gesetzt werden.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die erste und die zweite Messung die Flüssigkeit durch unterschiedlich wirkende Ausschlußverfahren zu einer ersten reduzierten Flüssigkeit (5) bzw. einer zweiten Flüssigkeit (6) umgewandelt wird.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bei der ersten und bei der zweiten Messung unterschiedliche physikalische Parameter gemessen werden, und der bei der zweiten Messung ermittelte Wert vor der Subtraktion vom bei der ersten Messung erhaltenen Wert in einen hiermit vergleichbaren Parameter umgerechnet wird.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausschlußverfahren für andere Bestandteile der Flüssigkeit ein physikalisches Verfahren benutzt wird.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausschlußverfahren eine Filterung der Flüssigkeit mittels einer semipermeablen Membran angewandt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß
 - für die erste Messung Licht auf eine von der glukosehaltigen Flüssigkeit umgebene Außenfläche eines lichtdurchlässigen Körpers vorzugsweise schräg aufgebracht und der von dieser Außenfläche reflektierte und/oder durchgelassene und/oder gestreute erste Lichtanteil gemessen wird,
 - für die zweite Messung Licht auf eine von der glukosefreien Flüssigkeit umgebene Außenfläche eines lichtdurchlässigen Körpers vorzugsweise schräg aufgebracht und der von dieser Außenfläche reflektierte und/oder durchgelassene und/oder gestreute erste Lichtanteil gemessen wird,
 - der zweite Lichtanteil zu dem ersten in Beziehung gesetzt wird und
 - mittels einer Kalibrationskurve in eine Glukosekonzentration umgewandelt wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die für Glukose durchlässige Membran (erstes Ausschlußverfahren) eine Ausschlußmolekularmasse von ca. 100 bis 1200 g/Mol, insbesondere ca. 200 g/Mol, aufweist, und als für Glukose im wesentlichen undurchlässige Membran (zweites Ausschlußverfahren) eine Ausschlußmolekularmasse von ca. 50 bis 200 g/Mol, insbesondere ca. 100 g/Mol, verwendet wird.
12. Sensor zum Messen der Konzentration von Glukose in einer Flüssigkeit, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Sensor wenigstens

- eine erste Einrichtung zum Erfassen eines physikalischen Parameters der Flüssigkeit aufweist sowie
 - gegebenenfalls eine Ausschlußvorrichtung aufweist, die wahlweise die Konzentration 5 eventuell vorhandener anderer relevanter Bestandteile der Flüssigkeit mit bestimmten physikalischen Eigenschaften zu bestimmen gestattet, und
 - dabei das wahlweise zusätzliche Ausson- 10 dern der Glukose selbst gestattet, sowie
 - eine Auswertungseinrichtung für die in der Flüssigkeit gemessenen physikalischen Parameter aufweist.
13. Sensor nach Anspruch 12, dadurch gekenn- 15 zeichnet, daß als Ausschlußvorrichtung semipermeable Membranen, z. B. Dialyseschläuche, verwendet werden, die die Bestandteile der Flüssigkeit nach ihrem Molekulargewicht selektieren.
14. Sensor nach Anspruch 12 oder 13, dadurch ge- 20 kennzeichnet, daß
- der Sensor eine erste und eine zweite Einrichtung zum Erfassen des physikalischen Parameters der Flüssigkeit aufweist,
 - der Zugang zur ersten Einrichtung durch 25 eine erste Ausschlußvorrichtung erschlossen wird, die nur solche Bestandteile der Flüssigkeit durchläßt, deren Molekulargewicht maximal der Größe eines Glukosemoleküls entspricht und
 - der Zugang zur zweiten Einrichtung durch 30 eine zweite Ausschlußvorrichtung erschlossen wird, die nur solche Bestandteile der Flüssigkeit durchläßt, deren Molekulargewicht kleiner ist als die Größe eines Glukosemoleküls. 35
15. Sensor nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Ausschluß- 40 vorrichtung, insbesondere eine Membran, eine Ausschlußmolekularmasse von ca. 100 bis 1200 g/Mol, insbesondere von ca. 200 g/Mol, aufweist und die zweite Ausschlußvorrichtung, insbesondere eine zweite Membran, eine Ausschlußmolekularmasse von ca. 50 bis 200 g/Mol, insbesondere von ca. 100 g/Mol, aufweist.
16. Sensor nach einem der vorhergehenden An- 45 sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
- in der Einrichtung zum Erfassen eines physikalischen Parameters in der Flüssigkeit ein optischer Parameter erfaßt wird und
 - der Sensor eine Umwandlungseinheit für 50 das Umwandeln des optischen Parameters in ein elektrisches Signal, insbesondere in einen Fotostrom und/oder eine Fotospannung, welches der zugrunde liegenden Konzentration der relevanten Bestandteile in der Flüssigkeit 55 entspricht, umfaßt.
17. Sensor nach Anspruch 16, dadurch gekenn- zeichnet, daß die Umwandlungseinheit einen licht- 60 durchlässigen Körper umfaßt sowie eine Lichtquelle, mit deren Hilfe Licht vorzugsweise schräg auf eine Außenfläche des Körpers aufgebracht wird, sowie einen Detektor, welcher die von der bestrahlten Außenfläche reflektierte und/oder durchgelas- sene und/oder gestreuten Lichtanteile registriert.
18. Sensor nach Anspruch 17, dadurch gekenn- 65 zeichnet, daß
- der Körper keilförmig entsprechend einem schräg geschnittenen, runden Stab ausgebildet

ist und die Lichtquelle an der einen Stirnseite angeordnet ist und die schräge Außenfläche am gegenüberliegenden Ende des Keiles von der Innenseite her bestrahlt,

- der Detektor im Bereich der längeren der parallelen Außenflächen anschließend an die keilförmige Außenfläche angeordnet ist und, die übrigen Bereiche der parallelen Außenflächen vorzugsweise mit einem lichtabsorbierenden Material abgedeckt sind.

19. Sensor nach Anspruch 18, dadurch gekenn- zeichnet, daß die Außenfläche des Körpers in Kon- takt mit derjenigen Flüssigkeit steht, die eine der Ausschlußvorrichtungen, insbesondere eine der als Ausschlußvorrichtungen dienenden Membranen, überwunden hat.

20. Künstliches Pankreas mit einem Sensor nach einem der Ansprüche 12 bis 19, einem Insulinreser- voir, einer Insulinabgabeeinrichtung, einem Ener- giereservoir sowie einem Regler, dadurch gekenn- zeichnet, daß als Regler ein Mikroprozessor die aus dem Insulinreservoir gespeiste Insulinabgabeein- richtung in Abhängigkeit der durch den Glukose- sensor ermittelten Glukosekonzentration regelt.

21. Künstliches Pankreas nach Anspruch 20, da- durch gekennzeichnet, daß es in ein Lebewesen im- plantierbar ist.

22. Künstliches Pankreas nach einem der Ansprü- che 20 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß es von außen in nicht invasiver Form einstellbar ist.

23. Künstliches Pankreas nach einem der Ansprü- che 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß bei ho- her Glukosekonzentration nicht sofort eine hohe Insulinabgabe, sondern zeitlich beabstandete, ge- ringe Insulinabgaben erfolgen.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

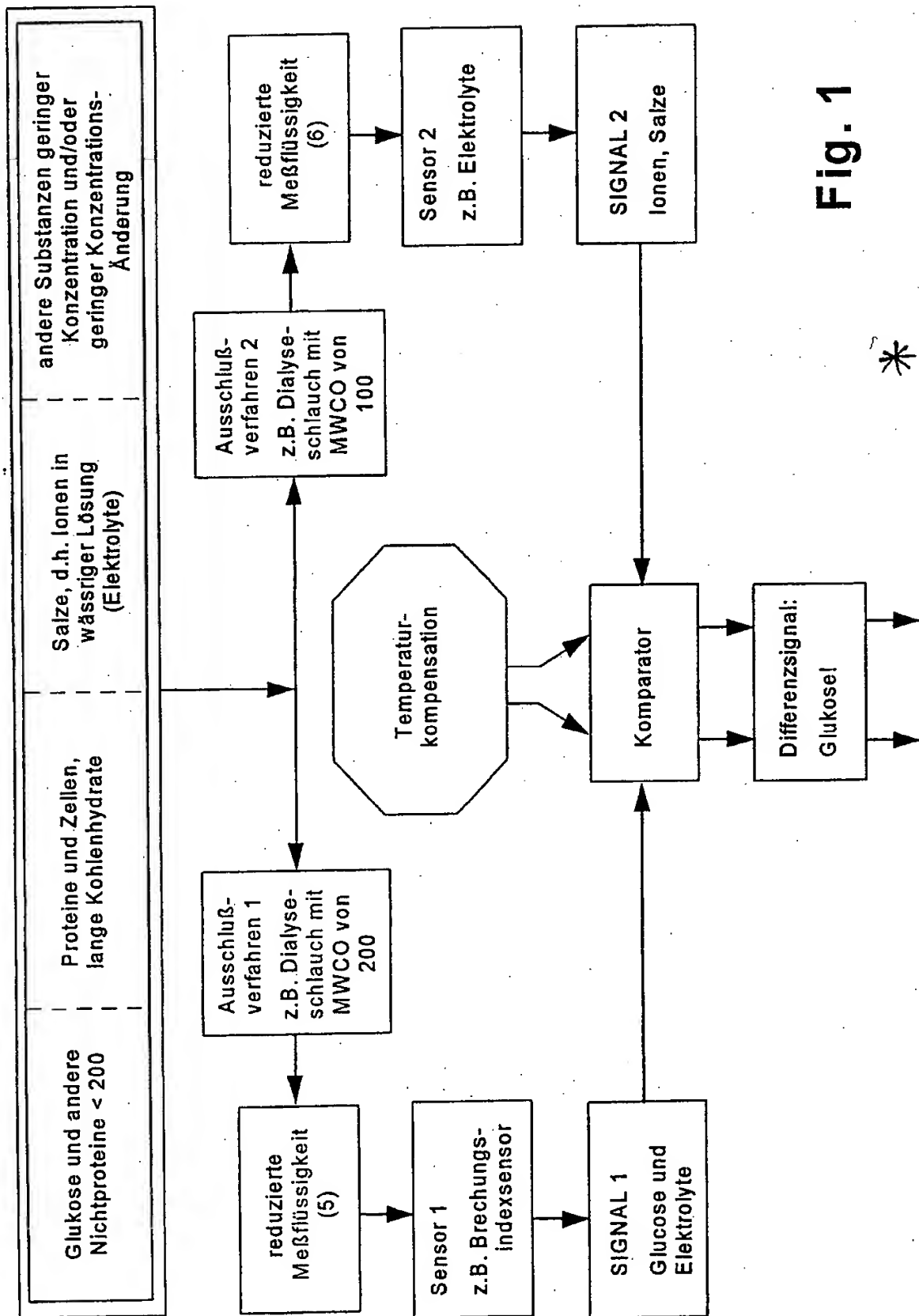
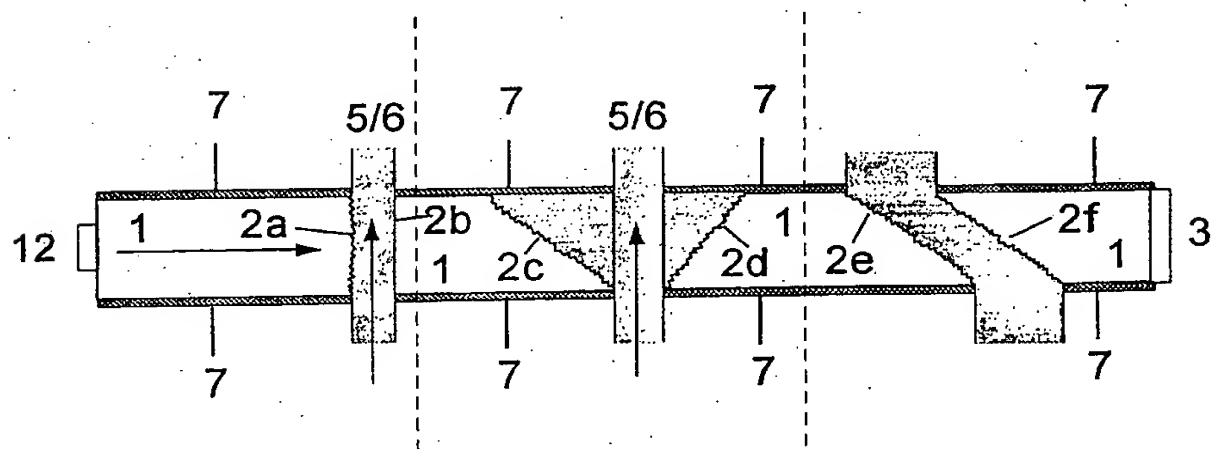
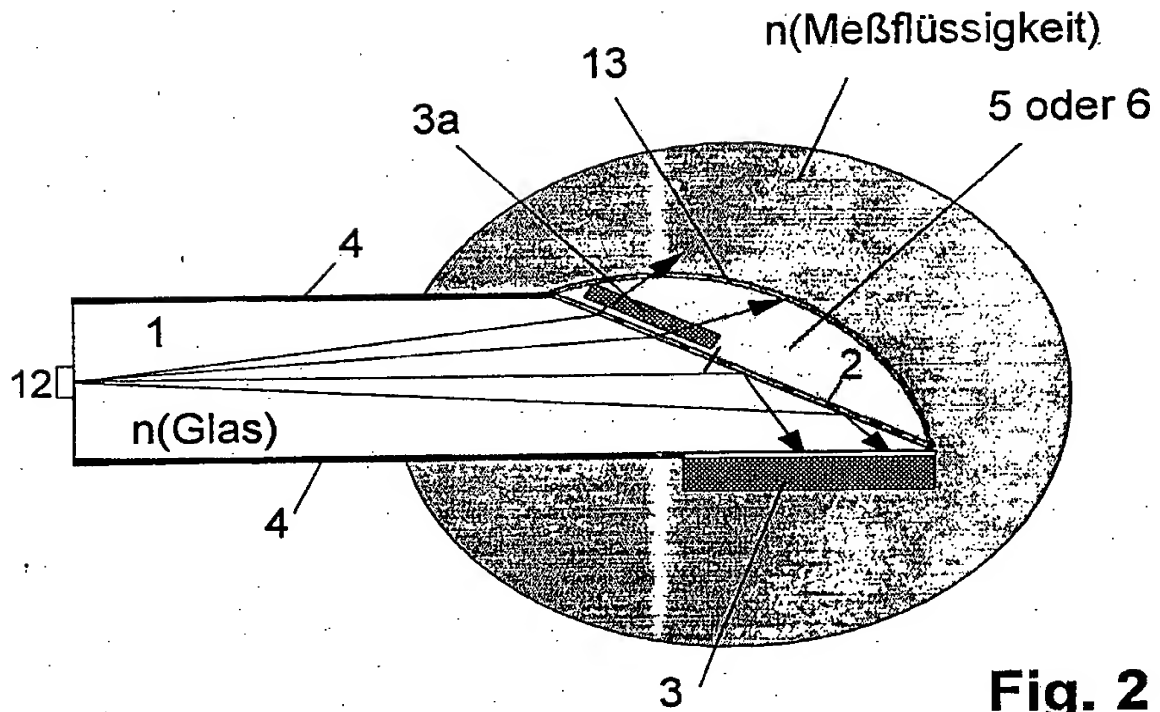


Fig. 1



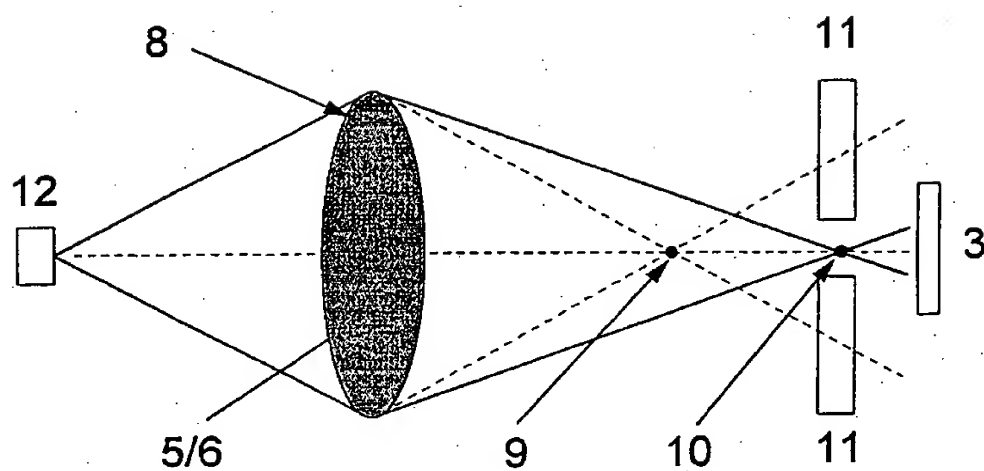


Fig. 4